

1/9/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010443983

WPI Acc No: 1995-345300/199545

XRAM Acc No: C95-151787

Oral vitamin compsn. with improved resorption - is aq. emulsion contg.
fat-soluble vitamin, natural oil, phosphatidylcholine and
phosphatidylethanolamine

Patent Assignee: DIETL H (DIET-I)

Inventor: DIETL H

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 4405545	A1	19950831	DE 4405545	A	19940222	199545 B

Priority Applications (No Type Date): DE 4405545 A 19940222

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 4405545	A1		8	A61K-031/685	

Abstract (Basic): DE 4405545 A

Vitamin-contg. compsn. for oral admin. comprises: (a) 1 or more lipophilic vitamins; (b) 1 or more natural oils; (c) 3-sn-phosphatidylcholine and/or phosphatidylethanolamine; and (d) water. The compsn. can also contain water-soluble vitamins, minerals, trace elements and/or satd. or unsatd. fatty acids pref. with 6-26C which may be present as alkali metal salts.

USE - The compsn. can be used for medicinal or nutritional purposes (claimed) for patients suffering from resorption disorders caused e.g. by Crohn's disease, sprue, intestinal parasitic diseases, ileo-jejunum bypass, gastro-intestinal inflammation, radiation therapy, cancer chemotherapy or impaired bile prodn. The compsn. is effective in delivering a high dose of vitamins e.g. vitamin E and beta-carotene in the treatment of arteriosclerosis, cancer, rheumatic diseases and glaucoma.

ADVANTAGE - The vitamin is resorbed better, more reliably and more uniformly from the compsn. than from conventional formulations, esp. by patients suffering from resorption disorders. Further the compsn. contains no potentially harmful or non-natural ingredients.

Dwg.0/1

Title Terms: ORAL; VITAMIN; COMPOSITION; IMPROVE; RESORPTION; AQUEOUS;
EMULSION; CONTAIN; FAT; SOLUBLE; VITAMIN; NATURAL; OIL; PHOSPHATIDYL;
CHOLINE; PHOSPHATIDYL; ETHANOLAMINE

Derwent Class: B07; D13

International Patent Class (Main): A61K-031/685

International Patent Class (Additional): A23L-001/302; A23L-001/303;
A61K-009/107; A61K-009/127; A61K-031/12; A61K-031/23; A61K-031/44;
A61K-031/51; A61K-031/525; A61K-031/59; A61K-031/68

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B03-L; B04-B01B; B04-B01C; B05-B01P; B12-M03;
B14-E10; B14-H01; D03-H01T2

Chemical Fragment Codes (M2):

01 G036 G038 G562 H4 H401 H481 H7 H725 H8 M210 M211 M240 M283 M316 M321
M333 M342 M373 M391 M415 M431 M510 M520 M530 M541 M782 M903 M904
M910 P423 P633 P814 P922 Q223 R00282-M
02 D012 D016 D025 D120 H4 H401 H441 H8 M210 M211 M225 M232 M240 M283
M320 M412 M431 M511 M520 M530 M540 M782 M903 M904 M910 P423 P633
P814 P922 Q223 R00179-M

03 G036 G039 G060 G563 G640 H4 H401 H461 H7 H720 H725 H8 M1 M126 M134
M210 M211 M220 M223 M232 M240 M283 M312 M321 M332 M342 M415 M431
M510 M520 M530 M542 M782 M903 M904 P423 P633 P814 P922 Q223 V0 V340
R03473-M R14908-M 01391

04 G031 G036 G039 G060 G563 G640 H4 H401 H461 H7 H720 H721 H725 H8 M1
M126 M134 M210 M211 M220 M223 M232 M240 M282 M311 M312 M321 M332
M341 M344 M415 M431 M510 M520 M530 M542 M782 M903 M904 M910 P423
P633 P814 P922 Q223 R00007-M 01391

05 G031 G036 G039 G060 G563 G640 H4 H401 H461 H7 H720 H725 H8 M1 M126
M134 M210 M211 M220 M222 M232 M240 M282 M311 M312 M321 M332 M341
M344 M415 M431 M510 M520 M530 M542 M782 M903 M904 M910 P423 P633
P814 P922 Q223 R00276-M 01391

06 G024 G221 H7 H721 K0 L9 L951 M210 M211 M226 M232 M240 M282 M320 M414
M431 M510 M520 M531 M540 M782 M903 M904 M910 P423 P633 P814 P922
Q223 R00510-M 01391

07 G037 G038 G039 G562 M210 M211 M240 M283 M316 M321 M333 M342 M415
M431 M510 M520 M530 M542 M782 M903 M904 P423 P633 P814 P922 Q223 V0
V310 R01662-M R06068-M R09748-M 01391

08 G037 G561 H5 H562 H7 H723 H8 J5 J562 M210 M211 M226 M232 M240 M272
M282 M320 M431 M510 M520 M530 M541 M782 M903 M904 P423 P633 P814
P922 Q223 R03245-M R03904-M R11304-M 01391

09 G037 G561 H5 H562 H7 H721 H722 H723 H8 J5 J562 M210 M211 M215 M216
M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M232 M240 M272 M282 M320 M333
M415 M431 M510 M520 M530 M541 M782 M903 M904 P423 P633 P814 P922
Q223 R03245-M 01391

10 F012 F013 F014 F015 F019 F541 F710 H1 H100 H121 H4 H401 H481 H8 K0
L7 L721 L9 L943 M210 M211 M240 M282 M311 M312 M321 M332 M342 M373
M392 M413 M431 M510 M522 M530 M540 M782 M903 M904 M910 P423 P633
P814 P922 Q223 R10031-M 01391

11 D011 D013 D023 E270 H1 H181 H2 H201 H4 H404 H484 H8 J5 J522 K0 L8
L812 L821 L833 L834 L9 L910 M210 M211 M240 M282 M315 M321 M332 M344
M383 M391 M412 M431 M511 M520 M530 M540 M782 M903 M904 M910 P423
P633 P814 P922 Q223 R00503-M 01391

12 F012 F013 F014 F015 F432 H4 H402 H482 H8 J5 J521 M210 M211 M240 M281
M311 M322 M342 M373 M392 M413 M431 M510 M521 M530 M540 M782 M903
M904 M910 P423 P633 P814 P922 Q223 R00252-M 01391

13 A427 A940 A960 B615 B701 B713 B720 B815 B831 C106 C107 C520 C710
C720 C801 C802 C803 C806 C807 D011 D013 D016 D019 D023 D030 D711
E350 F012 F013 F014 F015 F113 H1 H121 H2 H201 H4 H402 H421 H481 H8
J0 J014 J3 J373 K0 L8 L812 L821 L834 M210 M211 M240 M283 M311 M312
M313 M321 M323 M331 M332 M342 M372 M373 M383 M391 M393 M411 M431
M512 M521 M530 M540 M630 M782 M903 M904 M910 P423 P633 P814 P922
Q223 R00279-M 01391 05475

14 F012 F013 F014 F015 F113 H4 H403 H421 H482 H8 J5 J522 K0 L8 L818
L821 L832 L9 L942 L960 M280 M312 M321 M332 M343 M373 M391 M413 M431
M510 M521 M530 M540 M782 M903 M904 M910 P423 P633 P814 P922 Q223
R00035-M 01391 05475

15 F012 F013 F014 F015 F113 H4 H403 H421 H482 H8 J5 J522 K0 L8 L818
L821 L832 L9 L942 L960 M280 M312 M321 M332 M343 M373 M391 M413 M431
M510 M521 M530 M540 M782 M903 M904 M910 P423 P633 P814 P922 Q223
R08147-M 01391 05475

16 F013 F431 J0 J011 J3 J311 M280 M320 M413 M431 M510 M521 M530 M540
M782 M903 M904 M910 P423 P633 P814 P922 Q223 R00678-M 01391 05475

17 D012 D013 D940 G013 G100 H1 H100 H102 H121 H141 J0 J013 J1 J172 J3
J331 J5 J521 L9 L910 M280 M311 M313 M321 M332 M342 M343 M349 M373
M381 M391 M412 M431 M511 M520 M531 M540 M782 M903 M904 M910 P423
P633 P814 P922 Q223 R00183-M 01391 05475

18 H4 H402 H482 H8 J0 J012 J1 J171 J3 J371 M280 M312 M315 M321 M332
M333 M342 M343 M349 M381 M392 M416 M431 M620 M782 M903 M904 M910
P423 P633 P814 P922 Q223 R00467-M 01391 05475

19 H4 H405 H484 H8 J0 J011 J1 J171 K0 L8 L814 L821 L832 M280 M315 M321
M332 M344 M349 M381 M391 M416 M431 M620 M782 M903 M904 M910 P423
P633 P814 P922 Q223 R06170-M 01391 05475

20 H4 H405 H484 H8 J0 J011 J1 J171 K0 L8 L814 L821 L832 M280 M315 M321
M332 M344 M349 M381 M391 M416 M431 M620 M782 M903 M904 M910 P423
P633 P814 P922 Q223 R06170-M 01391 05475

21 H4 H405 H484 H8 J0 J011 J1 J171 K0 L8 L814 L821 L832 M280 M315 M321
M332 M344 M349 M381 M391 M416 M431 M620 M782 M903 M904 M910 P423
P633 P814 P922 Q223 R18578-M 01391 05475

22 H4 H401 H481 H8 J0 J013 J1 J173 M280 M313 M321 M332 M344 M349 M381
M391 M416 M431 M620 M782 M903 M904 M910 P423 P633 P814 P922 Q223
R12953-M 01391 05475

23 H4 H401 H481 H8 J0 J013 J1 J173 M280 M313 M321 M332 M344 M349 M381
M391 M416 M431 M620 M782 M903 M904 M910 P423 P633 P814 P922 Q223
R15944-M 01391 05475

24 B415 B701 B713 B720 B815 B831 H1 H181 H721 H722 J0 J012 J2 J272 K0
L7 L722 M210 M211 M225 M231 M262 M273 M282 M283 M312 M313 M321 M332
M342 M343 M383 M392 M411 M431 M510 M520 M530 M540 M620 M782 M903
M904 M910 P423 P633 P814 P922 Q223 R01833-M 01391 05475

Ring Index Numbers: 01391; 05475

Derwent Registry Numbers: 0007-U; 0035-U; 0179-U; 0183-U; 0185-U; 0252-U;
0276-U; 0279-U; 0282-U; 0419-U; 0467-U; 0503-U; 0510-U; 0678-U; 1327-U;
1833-U

Specific Compound Numbers: R00282-M; R00179-M; R03473-M; R14908-M; R00007-M
; R00276-M; R00510-M; R01662-M; R06068-M; R09748-M; R03245-M; R03904-M;
R11304-M; R10031-M; R00503-M; R00252-M; R00279-M; R00035-M; R08147-M;
R00678-M; R00183-M; R00467-M; R06170-M; R18578-M; R12953-M; R15944-M;
R01833-M



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①⑫ **Offenlegungsschrift**
①⑩ **DE 44 05 545 A 1**

②① Aktenzeichen: P 44 05 545.5
②② Anmeldetag: 22. 2. 94
②③ Offenlegungstag: 31. 8. 95

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/685
A 61 K 31/68
A 61 K 31/525
A 61 K 31/44
A 61 K 31/51
A 61 K 31/59
A 61 K 31/12
A 61 K 31/23
A 61 K 9/107
A 61 K 9/127
A 23 L 1/302
A 23 L 1/303
// (A61K 31/59,
31:355,31:68,31:525,
31:44,31:51)

DE 44 05 545 A 1

⑦① Anmelder:
Dietl, Hans, Dr., 83043 Bad Aibling, DE

⑦② Erfinder:
gleich Anmelder

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE 41 41 351 A1
DE 38 37 957 A1
DE 34 32 882 A1
DE 31 44 683 A1
DE 31 38 088 A1
DE 31 18 218 A1
DE 26 48 551 A1
DE 25 34 744 A1
FR 22 13 023
GB 22 02 726 A
US 50 21 570
US 49 66 779
US 48 44 934

US 44 83 873
US 35 58 323
EP 03 85 335 A2
EP 03 50 864 A1
EP 3 47 751 A
WO 93 04 598 A1

Derwents Abstracts: Ref. 89-335875/46 zu
JO 1249-716-A;
Ref. 89-204077/28 zu JO 1143-826-A;
Ref. 89-170502/23 zu JO 1113-315-A;
Ref. 84-065032/11 zu J5 9020-218-A;
Ref. 87-154870/22 zu J6 2093-232-A;
Ref. 93-080322/10 zu JP 05025049-A;
Ref. 92-321487/39 zu KR 9103106-B;
Ref. 90-379456/51 zu JO 2273-619-A;
Ref. 92-337725/41 zu JP 04244020-A;
JP Patents Abstracts of Japan: 2-273619 A.,
C-800, Jan. 30, 1991, Vol. 15, No. 38;
2-212421 A., C-776, Nov. 7, 1990, Vol. 14, No. 509;
59-148718 A., C-257, Dec. 20, 1984, Vol. 8, No. 279;
2-289513 A., C-805, Febr. 13, 1991, Vol. 15, No. 60;

⑤④ Fettlösliche Vitamine enthaltende Zubereitung zur oralen Applikation

⑤⑦ Es wird eine fettlösliche Vitamine enthaltende Zubereitung
zur oralen Applikation offenbart, die ein oder mehrere
fettlösliche Vitamine, ein oder mehrere Öle natürlicher
Herkunft, Phosphatidylcholin und/oder Phosphatidylethano-
lamin und Wasser enthält.

DE 44 05 545 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 07. 95 508 035/52

10/41

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine neue, fettlösliche Vitamine enthaltende Zubereitung zur oralen Applikation, ein Herstellungsverfahren für diese Zubereitung und ihre Verwendung zur oralen Applikation.

Es ist seit langem bekannt, fettlösliche Vitamine, entweder einzeln oder in Kombination mit anderen (wasserlöslichen) Vitaminen, zur oralen Applikation einzusetzen. Als Darreichungsformen werden dabei beispielsweise verwendet: Tabletten, Brausetabletten, Granulate, Dragees, Kaudragees, Säfte, Kapseln und Emulsionen.

Die Resorption fettlöslicher Vitamine wie z. B. Vitamin A, Vitamin E, Vitamin K sowie der zu den Vitaminen zählenden und mit Vitaminen vergleichbaren Substanzen wie Carinoide, zu den als Provitamin A beispielsweise alpha-, beta- und gamma-Carotin sowie auch das fettlösliche Coenzym Q (= Ubichinone) gehören, ist bei Anwendung von Zubereitungen, die kein Fett enthalten, eingeschränkt. Dies liegt darin begründet, daß die fettlöslichen Vitamine nur dann resorbiert werden können, nachdem sie sich in Fett gelöst haben.

Daher werden fettlösliche Vitamine auch in Weichgelatine-kapseln verabreicht, wobei das fettlösliche (lipophile) Vitamin meist in einem natürlichen Öl, z. B. Sojaöl und/oder einem hydrierten Sojaöl, gelöst wird.

Auch bei einer solchen Darreichung wird jedoch nicht in allen Fällen, insbesondere bei höherer Dosierung, eine optimale Resorption erreicht. Dies liegt daran, daß auch hier die Resorption von der zusätzlichen Nahrungsaufnahme des Patienten abhängt sowie vom Ausmaß der Gallenproduktion, da das Fett mit dem fettlöslichen Vitamin zur Resorption durch Reaktion mit Gallensäuren und Phospholipiden in sogenannte Chylomikronen, das sind Fettpartikel mit einer Partikelgröße von ca. 0,2—2 Mikron, umgewandelt werden muß. Damit hängt die Resorption von fettlöslichen Vitaminen zu einem wesentlichen Teil von der Art der zusätzlichen Nahrungsaufnahme sowie von einer ausreichenden Funktion des Duodenum und oberen Jejunum sowie dem Vorhandensein von ausreichend Gallensäuren und Phospholipiden ab.

Daher treten Resorptionsstörungen von fettlöslichen Vitaminen wie z. B. Vitamin A, Provitamin A, Vitamin E, Vitamin D, Vitamin K vor allem bei Maldigestion und Malabsorption, insbesondere bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, parasitären Darmerkrankungen, ileo-jejunalem Bypass, Entzündungen im Gastrointestinaltrakt, bei oder nach Strahlentherapie und/oder bei oder nach Chemotherapie bei Krebspatienten und/oder einem Mangel an Galle auf.

Aber selbst bei Gesunden ist die Resorption fettlöslicher Vitamine, vor allem bei höherer Dosierung, relativ schlecht sowie stark schwankend von Person zu Person. Beispielsweise liegt die Resorption von Vitamin E nur zwischen 25 und 60% und nimmt bei höherer Dosierung ab; die Resorption von Vitamin K beträgt 60—80%. Bisher, allerdings selten, verwendete Emulsionen von fettlöslichen Vitaminen enthalten als Hilfsstoffe Mono- und Diglyceride von Speisefettsäuren, arabisches Gummi (Gummi arabicum) sowie Konservierungsmittel wie Sorbate und Benzoate. Dies schränkt die Anwendung auf Arzneimittel ein, da z. B. Mono- und Diglyceride von Speisefettsäuren, Gummi arabicum und Konservierungsmittel für diätetische Lebensmittel nicht erlaubt sind. Gummi arabicum und Konservierungsmittel können auch schädliche allergische Reaktionen auslösen. Die bekannten Emulsionen sind wegen ihrer Empfindlichkeit nicht hitzesterilisierbar. Daher müssen Konservierungsmittel enthalten sein. Sie sind sogar so instabil, daß sie nicht in heiße Getränke gerührt werden dürfen. Zudem enthalten diese Emulsionen kein Wasser und daher können, wie dies häufig erwünscht ist, keine Mineralien wie z. B. Calcium- und/oder Magnesiumsalze und/oder Spurenelemente wie z. B. Eisen-, Zink- und/oder Mangansalze enthalten sein.

Es ist daher von großer Bedeutung, eine fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltende Zubereitung zur oralen Applikation zur Verfügung zu haben, die leicht einzunehmen ist, eine hohe und gleichmäßige Resorption sowohl bei Gesunden sowie bei Patienten mit Resorptionsstörungen gewährleistet und außerdem nur solche Bestandteile, das heißt pharmazeutische Hilfsstoffe enthält, die ausschließlich natürlichen Ursprungs und körpereigene Substanzen sind, damit die Zubereitungen nicht nur als Arzneimittel sondern auch als Lebensmittel in den Verkehr gebracht werden können. Überraschenderweise werden diese Vorteile erreicht durch die hier vorliegende Erfindung, in der fettlösliche Vitamine enthaltende Zubereitungen zur oralen Applikation beschrieben werden, die ein oder mehrere fettlösliche Vitamine, ein oder mehrere Öle natürlicher Herkunft, Phosphatidylcholin und/oder Phosphatidylethanolamin und Wasser enthalten.

Die erfindungsgemäße, fettlösliche Vitamine enthaltende Zubereitung ermöglicht eine zuverlässigere, bessere und gleichmäßigere Resorption bei oraler Anwendung sowohl bei Gesunden wie vor allem auch bei Patienten mit Resorptionsstörungen und ist frei von potentiell schädlichen und/oder unnatürlichen Hilfsstoffen wie beispielsweise Alkohol, Gummi arabicum.

Außerdem kann, wegen der ausschließlichen Verwendung natürlicher Substanzen, die erfindungsgemäße Zubereitung nicht nur als Arzneimittel, sondern ohne ein aufwendiges Genehmigungsverfahren auch als Lebensmittel in den Verkehr gebracht werden. Die erfindungsgemäße Zubereitung enthält ein oder mehrere fettlösliche Vitamine, ein oder mehrere Öle natürlicher Herkunft, 3-sn-Phosphatidylcholin und/oder Phosphatidylethanolamin und Wasser, wobei die fettlöslichen Vitamine sich in der öligen Phase einer Öl-in-Wasser-Emulsion befinden.

Dabei sind die fettlöslichen Vitamine in der Mikrosphäre eines Fettpartikels gelöst, und dieses Fettpartikel ist von einer Hülle aus 3-sn-Phosphatidylcholin und/oder Phosphatidylethanolamin umgeben wie in Abb. 1 dargestellt.

Die erfindungsgemäße Zubereitung ähnelt damit den Chylomikronen, bzw. Mizellen, wie sie im Darm zur Resorption von Fett natürlicherweise gebildet werden.

Bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen handelt es sich um Öl-in-Wasser-Emulsionen, bei denen die Tropfengröße der einzelnen Fettpartikel größtenteils unter 20 Mikron, bevorzugt größtenteils unter 5 Mikron liegt.

Die mittleren Tröpfchengrößen liegen zwischen 0,05 und 10 Mikron, bevorzugt sind mittlere Größen zwischen

0,1 und 2,5 Mikron, insbesondere bevorzugt sind mittlere Partikelgrößen zwischen 0,2 und 1 Mikron. Fettlösliche (lipophile) Vitamine sind Vitamin A, Vitamin E, Vitamin D und Vitamin K sowie ihre verschiedenen Derivate. Erfindungsgemäße fettlösliche Vitamine sind jedoch auch die Provitamine A, dies sind Carotinoide, die im menschlichen Organismus eigene, vor allem antioxidative Wirkungen entfalten, z. B. alpha-, beta- und gamma-Carotin. Insbesondere Beta-Carotin ist von besonderer Bedeutung, da es, vor allem in höherer Dosierung, schlecht resorbiert wird und durch die erfindungsgemäße Zubereitung auch in höherer Dosierung (größer als 15 mg) gut resorbiert wird. 5

Auch Coenzym Q, insbesondere Coenzym Q₁₀ (= Ubichinon-10) ist erfindungsgemäß eine wichtige fettlösliche Substanz mit Vitamin-Charakter.

Bei Vitamin E, das vor allem in höherer Dosierung schlecht resorbiert wird, ermöglicht die erfindungsgemäße Zubereitung eine ausgezeichnete Resorption auch bei höheren Dosierungen von mehr als 100 Internationalen Einheiten. 10

Als Öle werden Öle natürlicher Herkunft verwendet, wie z. B. Sojaöl und/oder Maiskeimöl und/oder Weizenkeimöl und/oder Distelöl und/oder Olivenöl und/oder Sonnenblumenöl und/oder Baumwollsaamenöl und/oder Nußöl und/oder Fischöl und/oder MCT-Öle (mittelkettige Triglyceride = Kokosöl) und/oder deren hydrierte und/oder teilhydrierte Öle. 15

Als Lieferanten der 3-sn-Phosphatidylcholine und/oder Phosphatidylethanolamine können beispielsweise Lecithine aus Soja und/oder Raps, Lecithin aus Ei und/oder Hirn dienen. Bevorzugt sind Sojalecithin und Eilecithin. Die verwendeten Phosphatidylcholine, Phosphatidylethanolamine können auch teilhydriert und/oder hydriert sein. Besonders bevorzugt sind Sojalecithin mit einem Gehalt an 3-sn-Phosphatidylcholin von 20–80% und Eilecithin mit einem Gehalt an 3-sn-Phosphatidylcholin von 50–85%. 20

In der erfindungsgemäßen Zubereitung liegen die fettlöslichen Vitamine in der öligen Phase einer Öl-in-Wasser-Emulsion vor. Dadurch wird vor allem bei einer höheren Konzentration der fettlöslichen Vitamine eine gute Resorption erreicht, wie sie bei der Verabreichung in Weichgelatine-Kapseln, bei denen die fettlöslichen Vitamine nur in Öl und nicht in einer Emulsion enthalten sind, nicht möglich ist. 25

Solche weitaus höheren Konzentrationen als sie physiologisch zur Aufrechterhaltung des üblichen Vitaminbedarfs nötig sind, werden verabreicht bei starken Mangelzuständen der fettlöslichen Vitamine, seit neuestem jedoch auch zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen wie z. B. Arteriosklerose, Krebs, Rheuma und grauem Star. Dies betrifft vor allem das Vitamin A und Provitamin A, insbesondere Beta-Carotin und Vitamin E. So werden zur Prophylaxe bzw. Behandlung mindestens 10 000 Internationale Einheiten Vitamin A, mindestens 15 mg Beta-Carotin und mindestens 100 Internationale Einheiten Vitamin E eingesetzt. 30

Gerade bei der in Zukunft besonders wichtigen hohen Dosierung ermöglicht die erfindungsgemäße Zubereitung eine vergleichsweise besonders gute Resorption.

Besonders vorteilhaft ist es auch, daß in der erfindungsgemäßen Zubereitung auch ohne Probleme wasserlösliche Vitamine und/oder Mineralien und/oder Spurenelemente enthalten sein können, wobei sich diese Substanzen in der wäßrigen Phase der Öl-in-Wasser-Emulsion befinden. Damit ist eine problemlose, zum Teil hochdosierte Gabe von fettlöslichen Vitaminen, wasserlöslichen Vitaminen, Mineralien und Spurenelementen in einer einzigen Zubereitung möglich und dies bei hoher Dosierung. 35

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung werden ein oder mehrere der fettlöslichen Vitamine zunächst in dem verwendeten Öl z. B. Sojaöl, gelöst in der gewünschten Dosierung. Zu dieser das (die) fettlösliche(n) Vitamin(e) enthaltenden Lösung werden nun Wasser, gegebenenfalls enthaltend wasserlösliche Vitamine und/oder Mineralstoffe und/oder Spurenelemente sowie als Emulgator 3-sn-Phosphatidylcholin, bevorzugt in Form von Sojalecithin und/oder Eilecithin, gegeben. Auf 100 Teile Öl werden im allgemeinen 4 bis 20 Teile Lecithin gegeben. 40

Gegebenenfalls kann außerdem eine freie Fettsäure und/oder Alkalisalz einer freien Fettsäure mit 6–26 Kohlenstoffatomen zugegeben werden, um die Emulgierung und Homogenisierung zu erleichtern. Bevorzugt sind als freie Fettsäuren und/oder deren Alkalisalze, insbesondere Kalium und/oder Natriumsalze, die Palmitinsäure, Palmitoleinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure und/oder Linolensäure. Auch Gemische dieser Fettsäuren können eingesetzt werden. Der pH-Wert wird mittels dieser Fettsäuren, bzw. Alkalisalze dieser Fettsäuren und/oder Natronlauge und oder Säuren wie z. B. Ascorbinsäure und/oder Zitronensäure auf 3,5–9, bevorzugt 4–8 eingestellt. 45

Das Gemisch, welches nun (ein) fettlösliche(s) Vitamine, Öl(e) natürlicher Herkunft, 3-sn-Phosphatidylcholin (als Lecithin), Wasser, gegebenenfalls freie Fettsäuren und/oder deren Alkalisalze enthält, sowie gegebenenfalls wasserlösliche Vitamine und/oder Mineralien und/oder Spurenelemente enthält, wird nun mit Wasser soweit verdünnt, daß das Öl 3–80% des Gesamtgewichts, bevorzugt 5–30% des Gesamtgewichts, beträgt. 50

Es wird nun durch starkes Rühren, bevorzugt mit einem Ultra-Turrax, eine Rohemulsion hergestellt. Diese Rohemulsion wird nun mit einem Hochdruckhomogenisator bei Drücken zwischen 50 und 500 bar so lange, unter Umständen mehrmals, homogenisiert, bis eine Emulsion erhalten wird, bei der die Partikelgröße der meisten Partikel unter 15 Mikron, bevorzugt unter 5 Mikron liegt. Im Mittel haben die Fettpartikel eine Größe von 0,05 bis 10 Mikron, bevorzugt zwischen 0,1 und 2,5 Mikron, insbesondere bevorzugt zwischen 0,2 und 1 Mikron. 55

Danach wird die Emulsion gegebenenfalls durch Wasser, das gegebenenfalls wasserlösliche Vitamine und/oder Mineralien und/oder Spurenelemente enthalten kann, auf die gewünschte Konzentration verdünnt. Anschließend kann die Emulsion in geeignete Behältnisse, z. B. Trinkampullen oder Trinkfläschchen, abgefüllt werden. Auch eine Abfüllung der Emulsion in Weichgelatine-Kapseln ist möglich. 60

Um die Zubereitung vor der Zersetzung durch Bakterien zu schützen wird zur Herstellung eine Hitzesterilisation oder Hitzekonservierung durchgeführt. Chemische Konservierungsmittel können ebenfalls eingesetzt werden, sind jedoch nicht unbedingt notwendig. 65

Um den Geschmack zu verbessern, kann die Emulsion durch die Zugabe von Aromastoffen aromatisiert werden. Außerdem können zur Geschmacksverbesserung z. B. Zucker wie Saccharose, Glukose, Sorbit, Xylit und/oder künstliche Süßstoffe zugegeben werden.

Die so erhaltenen fettlösliche Vitamine enthaltenden Zubereitungen zeigen eine gegenüber den bisherigen Zubereitungen wie Tabletten, Brausetabletten, Dragees, Säften und Kapseln eine bessere und gleichmäßigere Resorption der fettlöslichen Vitamine und damit eine bessere Verwertung. Vor allem bei höheren Dosierungen, die über die allgemeinen Zufuhrempfehlungen für Vitamine hinausgehen, ist eine höhere und gleichmäßigere Resorption, selbst bei Personen ohne Resorptionsstörungen, ein wesentlicher Vorteil, da höhere Dosierungen, insbesondere von Vitamin E und Beta-Carotin, immer mehr in der Prävention und Behandlung von Arteriosklerose und Krebs, aber auch bei rheumatischen Erkrankungen und grauem Star, eingesetzt werden.

Bei Personen mit Resorptionsstörungen im Darm ist die erfindungsgemäße Zubereitung von besonderer Bedeutung, da durch diese Zubereitung sowohl bei physiologischer wie bei hoher therapeutischer Dosierung eine hervorragende Resorption gewährleistet wird. Zudem sind in der erfindungsgemäßen Zubereitung nur natürliche körpereigene Substanzen enthalten, die üblicherweise sowieso im menschlichen Organismus vorkommen.

Die folgenden Beispiele beschreiben die erfindungsgemäße Zubereitung und das Verfahren zu ihrer Herstellung im einzelnen. Die Erfindung ist darauf nicht beschränkt.

Beispiel 1

10,0 kg winterisiertes Sojaöl (neutraler pH-Wert, peroxidfrei) werden gelöst unter Rühren.

Vitamin A	12,5 Mio. Internationale Einheiten
Vitamin E	750 g
Beta-Carotin	75 g
Vitamin D ₃	25 mg
Vitamin K	300 mg

Unter winterisiertem Sojaöl wird Sojaöl verstanden, das vor der Verwendung auf unter -10°C abgekühlt wird, damit in der Kälte unlösliche Anteile ausfallen, die abfiltriert werden.

In ein zweites Gefäß werden 40 kg Wasser gegeben und darin wasserlösliche Vitamine, Mineralien und Spurenelemente gelöst, und zwar:

Ascorbinsäure	1000 g
Natriumascorbat	4000 g
Vitamin B ₁	125 g
Vitamin B ₂	125 g
Vitamin B ₆	125 g
Nicotinamid	300 g
Folsäure	2 g
Vitamin B ₁₂	30 mg
Pantothensäure	90 g
Eisen	50 g (als Eisenglukonat)
Zink	50 g (als Zinkglukonat)
Calcium	500 g (als Calciumcitrat)
Magnesium	500 g (als Magnesiumcitrat)

Es werden nun 1,2 kg Eilecithin (Jodzahl ca. 60—70) mit einem Gehalt an ca. 75% 3-sn-Phosphatidylcholin und ca. 15% Phosphatidylethanolamin (Kephalin) gegeben und 50 g Natriumoleat. Durch starkes Rühren mit einem Ultra-Turrax wird eine Rohemulsion hergestellt.

In diese Rohemulsion wird nun das Sojaöl, enthaltend die fettlöslichen Vitamine, gegeben und weiter mit einem Ultra-Turrax stark gerührt. Man erhält eine Rohemulsion. Diese Rohemulsion wird nun mittels eines 2-Stufen-Hochdruckhomogenisators bei Drücken zwischen 100 und 500 bar homogenisiert. Bereits nach einer ersten Homogenisierung ist die Partikelgröße fast aller Fettpartikel unter 1,5 Mikron, einzelne Partikel besitzen jedoch noch Durchmesser bis zu 10 Mikron.

Der Vorgang der Homogenisierung wird so oft wiederholt, bis die gewünschte Partikelgröße erreicht wird. Nach 3—4maligem Homogenisieren ist kein Partikel mehr größer als 5 Mikron, im Mittel beträgt der Durchmesser 0,1—0,8 Mikron.

Es werden nun noch 39 l stickstoffgesättigtes Wasser zugegeben und man erhält damit 100 kg der erfindungsgemäßen Zubereitung.

Die Partikelverteilung der erfindungsgemäßen Zubereitung beträgt in etwa:

Partikelgröße	Zahl der Teilchen	
---------------	-------------------	--

< 0,2 Mikron	30%	
0,2—5 Mikron	47%	5
0,5—0,9 Mikron	14%	
0,9—1,2 Mikron	6%	
1,2—1,9 Mikron	2%	
1,9—2,2 Mikron	unter 1%	
2,2—2,5 Mikron	unter 1%	10
2,5—3,2 Mikron	unter 0,5%	

Es wird nun ein wasserlöslicher Aromastoff zugegeben und in 20 ml Trinkampullen abgefüllt. Man erhält 5000 Trinkampullen à 20 ml. Eine Trinkampulle enthält an fettlöslichen Vitaminen:

Vitamin A	2500 Internationale Einheiten	
Vitamin E	150 mg	
Beta-Carotin	15 mg	
Vitamin D ₃	5 µg	20
Vitamin K	60 µg	

Beispiel 2

Das Verfahren des Beispiels 1 wird wiederholt, wobei statt des Eilecithins Sojalecithin mit einem Gehalt von ca. 60% 3-sn-Phosphatidylcholin eingesetzt wird.

Beispiel 3

Das Verfahren des Beispiels 1 wird wiederholt, wobei im Sojaöl zusätzlich 150 g Coenzym Q₁₀ gelöst werden. Die 20-ml-Trinkampulle enthält damit zusätzlich 30 mg Coenzym Q₁₀.

Beispiel 4

10 Patienten mit Morbus Crohn erhielten 14 Tage täglich 20 ml der erfindungsgemäßen Zubereitung verabreicht. Als Kontrolle dienten 10 weitere Patienten mit Morbus Crohn, denen die gleiche Zusammensetzung in Form eines Brausegranulates verabreicht wurde, das in Milch oder zusammen mit Milch eingenommen wurde, ebenfalls über 14 Tage. Die Einnahme mit Milch erfolgte, um auch bei der Kontrollgruppe ausreichend Fett zuzuführen.

Nach 14 Tagen wurden die Plasmawerte von Vitamin A, E, D und Beta-Carotin bei beiden Gruppen bestimmt.

	mittlere Plasmawerte bei erfindungsgemäßer Zubereitung	mittlere Plasmawerte bei Kontrollgruppe	
Vitamin A (Retinol)	653 µg/l	221 µg/l	
Vitamin E	27 mg/l	12 mg/l	
Beta-Carotin	1.600 µg/l	531 µg/l	55
Vitamin D	1.325 IE/l	722 µg/l	

Es zeigte sich anhand der Plasmawerte, daß die erfindungsgemäße Zubereitung eine bessere und ausgezeichnete Resorption auch bei Personen mit Resorptionsstörungen gewährleistet. Die Plasmawerte bei der Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung waren weitaus höher als bei der Kontrolle.

Patentansprüche

1. Fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltende Zubereitung zur oralen Applikation, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie ein oder mehrere fettlösliche (lipophile) Vitamine, ein oder mehrere Öle natürlicher Herkunft, 3-sn-Phosphatidylcholin und/oder Phosphatidylethanolamin und Wasser enthält.

2. Fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltende Zubereitung zur oralen Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich pharmazeutisch verträgliche freie Fettsäuren und/oder Alkalisalze freier Fettsäuren enthalten sind.
3. Fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltende Zubereitung zur oralen Applikation nach den Ansprüchen 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das 3-sn-Phosphatidylcholin in Form von 3-sn-Phosphatidylcholin enthaltenden Substanzen vorliegt, und daß vorzugsweise die 3-sn-Phosphatidylcholin enthaltende Substanz Sojalecithin (Sojaphosphatid) und/oder Eilecithin ist.
4. Fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltende Zubereitung zur oralen Applikation nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete 3-sn-Phosphatidylcholin teilweise oder vollständig hydriert ist.
5. Fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltende Zubereitung zur oralen Applikation nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Öle natürlicher Herkunft Sojaöl und/oder Maiskeimöl und/oder Weizenkeimöl und/oder Distelöl und/oder Sonnenblumenöl und/oder Olivenöl und/oder Nußöl und/oder Fischöl und/oder deren teilhydrierten oder hydrierten Öle und/oder mittelkettige Triglyceride verwendet werden, und daß vorzugsweise das Öl frei von Peroxiden ist.
6. Fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltende Zubereitung zur oralen Applikation nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als fettlösliche Vitamine Vitamin A und/oder Vitamin E und/oder Vitamin D und/oder Vitamin K und/oder Carotinoide und/oder Coenzym Q verwendet werden.
7. Fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltende Zubereitung zur oralen Applikation nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Vitamin Carotinoide (Provitamine A), insbesondere alpha- und/oder beta- und/oder gamma-Carotin verwendet wird.
8. Fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltende Zubereitung zur oralen Applikation nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Provitamin A bevorzugt Beta-Carotin verwendet wird.
9. Fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltende Zubereitung zur oralen Applikation nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Coenzym Q das Coenzym Q₁₀ (Ubichinon-10) verwendet wird.
10. Fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltende Zubereitung zur oralen Applikation nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Vitamine in einer ernährungsphysiologisch und/oder therapeutischen wirksamen Menge vorliegen.
11. Fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltende Zubereitung zur oralen Applikation nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in der Zubereitung mindestens 100 Internationale Einheiten Vitamin E und/oder mindestens 15 mg Beta-Carotin und/oder mindestens 10 000 Internationale Einheiten Vitamin A enthalten sind.
12. Fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltende Zubereitung zur oralen Applikation nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das natürliche Öl in einem Anteil von 3—80%, bevorzugt in einem Anteil von 5—30% des Gesamtgewichts der Zubereitung vorliegt.
13. Fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltende Zubereitung zur oralen Applikation nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als pharmazeutisch verträglich freie Fettsäuren gesättigte und/oder ungesättigte Fettsäuren und/oder deren Alkalisalze, bevorzugt mit 6—26 Kohlenstoffatomen, enthalten sind.
14. Fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltende Zubereitung zur oralen Applikation nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an freien Fettsäuren und/oder deren Alkalisalzen zwischen 0,05 Gew.-% und 3 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,5 Gew.-% und 1,5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Öls, beträgt.
15. Fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltende Zubereitung zur oralen Applikation nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die in den natürlichen Ölen und/oder hydrierten und/oder teilhydrierten natürlichen Ölen enthaltenen fettlöslichen (lipophilen) Vitamine im Innern der aus diesen Ölen bestehenden Fettpartikel enthalten sind, wobei die Fettpartikel aus einer Hülle aus 3-sn-Phosphatidylcholin und/oder Phosphatidylethanolamin umgeben sind und in Wasser emulgiert sind.
16. Fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltende Zubereitung zur oralen Applikation nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die mittlere Größe der Fettpartikel in der Emulsion zwischen 0,05 und 10 Mikron, bevorzugt zwischen 0,1 und 2,5 Mikron, insbesondere bevorzugt zwischen 0,2 und 1 Mikron beträgt.
17. Fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltende Zubereitung zur oralen Applikation nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in der Zubereitung neben fettlöslichen (lipophilen) Vitaminen auch wasserlösliche Vitamine und/oder Mineralien und/oder Spurenelemente enthalten sind.
18. Fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltende Zubereitung zur oralen Applikation nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung steril ist.
19. Verfahren zur Herstellung der fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltenden Zubereitung zur oralen Applikation nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die fettlöslichen Vitamine in natürlichen Ölen gelöst und anschließend mit 3-sn-Phosphatidylcholin und/oder Phosphatidylethanolamin und Wasser in an sich bekannter Weise emulgiert werden.
20. Verfahren zur Herstellung der fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltenden Zubereitung zur oralen Applikation nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die fettlöslichen Vitamine vor der Emulgierung in dem Öl natürlicher Herkunft gelöst werden und anschließend mit Hilfe von 3-sn-Phosphatidylcholinen und/oder Phosphatidylethanolaminen zu einer Rohemulsion emul-

giert werden und das Gemisch anschließend zu einer Emulsion, bevorzugt mit einer Partikelgröße unter 10 Mikron, insbesondere bevorzugt unter 5 Mikron, homogenisiert wird.

21. Verfahren zur Herstellung der fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltenden Zubereitung zur oralen Applikation nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Herstellung auf einen pH-Wert zwischen 3,5—9, bevorzugt 4—8, eingestellt wird.

22. Verfahren zur Herstellung der fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltenden Zubereitung zur oralen Applikation nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung der Emulsion ein Hochdruckhomogenisator verwendet wird.

23. Verfahren zur Herstellung der fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltenden Zubereitung zur oralen Applikation nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung hitzesterilisiert wird.

24. Verwendung der fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltenden Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche zur oralen Applikation.

25. Verwendung der fettlösliche (lipophile) Vitamine enthaltenden Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche zur oralen Applikation bei einer gestörten intestinalen Resorption, z. B. Morbus Crohn, Sprue, parasitären Darmerkrankungen, ileo-jejunalen Bypass nach Strahlenbehandlung, bei Krebs, bei oder nach Chemotherapie bei Krebs, verminderter Gallenproduktion.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

Abbildung 1

Schematische Darstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung

